



Toxicidad por warfarina al cambiar lopinavir/ ritonavir por dolutegravir: a propósito de un caso

Toxicity for warfarine switching from lopinavir/ritonavir to dolutegravir

Sr. Director:

Dolutegravir (DTG) es un inhibidor de la integrasa de segunda generación, indicado en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). El perfil farmacocinético de DTG permite su administración en una única toma diaria. DTG se une a proteínas plasmáticas en más de un 99%, principalmente a la albúmina y a la α 1-glicoproteína ácida, y tiene una larga semivida de eliminación, manteniendo concentraciones muy superiores a las eficaces para virus sensibles¹. DTG es metabolizado principalmente por UGT1A1, y en menor medida, por CYP3A4²; no obstante, su potencial de interacciones es muy bajo, ya que no es inhibidor ni inductor enzimático³. Esta característica hace que pueda combinarse a las dosis habituales con la mayoría de fármacos antirretrovirales, excepto con los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos y algunos inhibidores de proteasa (fosamprenavir/ritonavir y tipranavir/ritonavir)⁴.

Caso clínico

Mujer de 40 años con infección por VIH que en octubre del año 2008 inició tratamiento con tenofovir/emtricitabina 245/200 mg, 1 comprimido al día, y lopinavir/ritonavir 200/50 mg, 2 comprimidos cada 12 horas, alcanzando una situación inmunológica normal y carga viral indetectable. En septiembre del año 2014 se le diagnosticó estenosis aórtica e insuficiencia mitral; fue intervenida con implantación de una prótesis aórtica y anuloplastia mitral e inició tratamiento con warfarina, instaurándose una dosis de mantenimiento de 20 mg/día lunes, jueves y sábado, y 25 mg/día los martes, miércoles, viernes y domingos. Todos los controles hematológicos fueron satisfactorios; así, en febrero del año 2015 presentaba un Cociente Internacional Normalizado (INR)

de 2,5, dentro del intervalo recomendado en pacientes con válvulas cardíacas protésicas (INR: 2.0-3.0)⁵; un mes después, tras revisión por su cardiólogo, se confirmó que estaba bien anticoagulada, estable y sin edemas.

A finales de marzo, el internista cambió el tratamiento con lopinavir/ritonavir por dolutegravir 50 mg, 1 comprimido al día, para reducir el riesgo de interacción con warfarina. Tras mes y medio con esta nueva combinación (tenofovir/emtricitabina + dolutegravir), acude a urgencias por malestar general, hipertensión, odinofagia, múltiples hematomas y deposiciones negruzcas. La paciente afirma que se encuentra en ese estado desde que le cambiaron la medicación. En la exploración física se detectan múltiples hematomas (a destacar cara externa del brazo y codo) y los datos del hemograma de Urgencias presentan un índice de Quick <5 (80-115), INR > 10, hematíes $2,48 \times 10^{12}/L$, Hb (hemoglobina) 7 g/dL y hematocrito 21,3%. Tras estos resultados se decide transfundir 2 unidades de concentrado de hematíes, se administran 30 mg de vitamina K, a fin de revertir el efecto de warfarina, y se prescribe una dosis de carga de omeprazol de 80 mg. Tras contactar con el hematólogo de guardia se acuerda retirar la warfarina y sustituirla por enoxaparina, 40 mg. Se descarta anemia hemolítica, se suspende el tratamiento con dolutegravir y se reintroduce lopinavir/ritonavir; seis días después se le prescribe la última dosis de enoxaparina, junto con la reintroducción de la warfarina 20 mg, alternando en siguientes días con dosis de 15 y 20 mg. Se va de alta el día 7, con los valores hematológicos controlados (INR=1) y sin riesgo de sangrado; se deriva a Consultas Externas de Hematología para nuevos controles, alcanzando niveles terapéuticos (INR=2,1) a las dos semanas del alta hospitalaria.

Discusión

En el presente caso clínico se observa un efecto adverso producido por warfarina causado tras el cambio de lopinavir/ritonavir por dolutegravir. Tras consultar la ficha técnica de Tivicay^{®6} y realizar una búsqueda bibliográfica en Pub Med y UpToDate, no se han encontrado



evidencias de interacción farmacocinética entre dolutegravir y warfarina^{1,2,4}. No obstante, a pesar de no utilizar las mismas vías metabólicas de eliminación, el dolutegravir se une a las proteínas plasmáticas en más de un 99%, principalmente a la albúmina y a la α 1-glicoproteína ácida^{1,4}, por lo que cabe la posibilidad de que el dolutegravir haya podido desplazar a warfarina de su unión, aumentando la fracción de fármaco libre y el efecto anticoagulante; en este sentido, en la ficha técnica de Aldocumar® comprimidos se especifica el riesgo de interacción de los fármacos que desplazan a los anticoagulantes de su unión a proteínas plasmáticas, con potenciación de la actividad anticoagulante⁷. Por otra parte, lopinavir/ritonavir son fármacos inductores y se han descrito reducciones en las concentraciones de warfarina a causa de una inducción del CYP2C9^{8,9,10,11}; es por ello que en la ficha técnica se recomienda el control del INR en los pacientes en tratamiento con Kaletra®¹². En nuestro caso es muy probable que al suspender el tratamiento con lopinavir/ritonavir se anulara su efecto inductor sobre warfarina y provocara un aumento en la concentración plasmática de la misma, y consecuentemente en su efecto anticoagulante.

Con todo ello, es importante tener en cuenta el riesgo que supone en algunas ocasiones el cambio a nuevos antirretrovirales con menor potencial de interacción, si no se tiene en cuenta el efector inductor/inhibidor del fármaco que se suspende. Además, no solo son importantes las interacciones farmacocinéticas a nivel metabólico, sino que también hay que tener precaución con las interacciones a nivel de distribución (unión a proteínas plasmáticas).

Referencias

- Ribera E, Podzamczar D. Mecanismo de acción, farmacología e interacciones de Dolutegravir. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(1):2-8.
- Activity of CYP3A as Measured by a Phenotyping Drug Cocktail in Healthy Volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(1):52-60.
- Rivero A, Domingo P. Perfil de seguridad de dolutegravir. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(1):9-13.
- Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Drug-Interaction Profile of the Integrase Inhibitor Dolutegravir. Mackenzie L, Cottrell, Tanja Hadzic, Angela D. M. Kashuba. *Clinical pharmacokinetics.* 2013;52(11): 981-994.
- Nishimura R, Otto C, Anderson J, et al. 2014 AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline: Executive Summary. *JACC.* 2014; 63(22): 2438-88.
- Tivicay® (Dolutegravir) 50 mg comprimidos recubiertos con película [Ficha Técnica]. Brentford (Reino Unido) ViiV Healthcare UK Limited; enero 2014. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002753/WC500160680.pdf
- Aldocumar® (Warfarina) comprimidos [Ficha Técnica]. Esplugues de Llobregat (Barcelona) Laboratorio Aldo-Union, S.L; mayo 2009. Disponible en http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63064/FichaTecnica_63064.html.pdf
- Hughes CA, Freitas A, Miedzinski LJ. Interaction Between Lopinavir/Ritonavir and Warfarin. *CMAJ.* 2007; 177(4): 357-9.
- Fulco PP, Zingone MM, Higginson RT. Possible Antiretroviral Therapy-Warfarin Drug Interaction. *Pharmacotherapy.* 2008; 28(7): 945-9.
- Bonora S, Lanzafame M, D'Avolio A, et al. Drug Interactions Between Warfarin and Efavirenz or Lopinavir-Ritonavir in Clinical Treatment. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(1): 146-7.
- Yeh RF, Gaver VE, Patterson KB, et al. Lopinavir/Ritonavir Induces the Hepatic Activity of Cytochrome P450 Enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 but Inhibits the Hepatic and Intestinal activity of CYP3A as measured by a phenotyping drug cocktail in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(1):52-60.
- Kaletra® (Lopinavir/Ritonavir) 200 /50 mg comprimidos recubiertos con película [Ficha Técnica]. Maidenhead (Reino Unido) AbbVie Ltd; marzo 2011. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000368/WC500039043.pdf.

Ana Pelufo-Pellicer y M^a Ángeles López-Montenegro Soria

Servicio de Farmacia, Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva, Valencia, España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: pelufo_ana@gva.es
(Ana Pelufo Pellicer).

Recibido el 17 de octubre de 2016; aceptado el 13 de diciembre de 2016.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10685